Aus dem Strahleninstitut der Universitäts-Frauenklinik München.
Vorstand: Prof. Dr. Eymer.

Beiträge zur Frage der Strahlenbehandlung der Chorionepitheliome

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ilse Starsetzki

Landsberg/Warthe.

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1938

Referent: Prof. Dr. Heinrich Eymer.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre
im Verlag Carl Nieft, Bleicherode a. H., erschienen

Dem Andenken meiner Eltern!

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Allgemeines über das Chorionepitheliom 5
   1. Latenzzeit
   2. Pathologische Anatomie
   3. Histologie
   4. Biologie
   5. Klinik
   6. Metastasen
   7. Ätiologie

II. Entwicklung der Lehre vom Chorionepitheliom 11

III. Entwicklung der Behandlungsmethoden des Chorionepithelioms 15

IV. Bericht über sechs an der Münchener Universitäts-Frauenklinik behandelte Fälle von Chorionepitheliom 21

I. Allgemeines über das Chorionepitheliom.

Das Chorionepitheliom gehört zu den unheimlichsten und gefährlichsten Neubildungen der weiblichen Genitalorgane. Da es nur im Anschluß an eine Schwangerschaft entsteht, werden also im Gegensatz zum Carcinom nur Frauen im gebärfähigen Alter befallen. Das Durchschnittsalter wird mit 30 Jahren angegeben und es wird am häufigsten bei Mehrgebärenden beobachtet, nach Hitschmann 80 % der Fälle. Das Chorionepitheliom entsteht durch Wucherung von Chorionzotten, kann also immer nur zu Zeiten auftreten, wo choriale Zellen im Körper vorhanden sind, also bei normaler Gravidität, bei Abort und Blasenmole. Die Chorionzotten haben ja schon an sich bei normaler Placentation aggressive Eigenschaft gegen das mütterliche Gewebe. Beim Chorionepitheliom kommt es aber zur höchsten Steigerung aller Vorgänge.

1. Latenzzeit.

Die Zeit, die zwischen der zu beschuldigenden Schwangerschaft und der klinischen Erkennbarkeit des Chorionepithelioms liegt, ist großen Schwankungen ausgesetzt. Gewöhnlich beginnt die maligne Wucherung der Chorionepithelien bald, am häufigsten ist sie nach 2 bis 3 Monaten beobachtet worden. Es sind aber auch einzelne Fälle in der Literatur bekannt, bei denen noch in graviditate die Entartung zum Chorionepitheliom einsetzte. In dem Fall von Gustafsson ist das zeitliche Zusammenfallen von Chorionepitheliom und Schwangerschaft im dritten Monat durch die Sektion bewiesen worden. Walthard beschreibt sogar einen wegen Chorionepitheliommetastasen in der Vagina extirpierten Uterus im 8. Schwangerschaftsmonat, das Kind lebte nach der Operation.

Anderseits fand Polano in 35 Fällen Latenzzeiten von 2 bis 35 Jahren. Von verschiedenen Autoren wird die lange Latenz

überhaupt abgelehnt, da man noch keinen bestimmten Anhaltspunkt hat, wie lange zurückgebliebene choriale Zellen überhaupt lebens- und wucherungsfähig bleiben. Sie führen das Chorionepitheliom auf einen übersehenen Abort zurück. Denn besonders bei alten Frauen hat sich oft die angeblich lange Latenz als falsch herausgestellt, da ein Abort aus Scham verheimlicht wurde oder eine Amenorrhoe als Klimax gedeutet war, die eine Schwangerschaftsamenorrhoe war und in Abort ausging, der jedoch nicht bemerkt wurde. In vielen Fällen ist die lange Latenz aber bewiesen worden und man suchte verschiedene Erklärungen. Nach Polano kommt es erst durch die weitgehende Umstimmung im Klimakterium zu einer Abnahme der Widerstandsfähigkeit des weiblichen Organismus und zu einer malignen Entartung der bis dahin schlummernden Chorionzellen.

2. Pathologische Anatomie.

Überall wo eine Schwangerschaft zur Entwicklung kommt, kann ein Chorionepitheliom entstehen. Naturgemäß ist also der Sitz des Primärtumors fast immer der Uterus und nur selten nach Extrauteringravidität sitzt er in den Tuben. (Frankl beschreibt 26 Fälle) Entsteht das Chorionepitheliom fern von der Nidationsstelle des Eies, die selbst frei von Tumor bleibt, so nennt man es nach Dungar „ektopisches Chorionepitheliom". Über seine Entstehung ist man sich nicht ganz einig gewesen. Schmorl und Risel hielten das ekoptische Chorionepitheliom für eine gewöhnliche Metastase eines uterinen Tumors, der entweder spontan mit der Placenta ausgestoßen oder zurückgegangen ist. Nach Marchand handelt es sich um embolische Verschleppung von normalen Zottenepithelien, die erst an ihrem neuen Haftort destruierende Eigenschaften erlangen und zu malignem Chorionepitheliom werden. Lieblingssitz des ektopischen Chorionepithelioms ist nach Statistiken die Vagina, etwa 20 %. Dann kommen Lunge, Leber, Nieren und Gehirn.

Gewöhnlich sieht man an der Placentarstelle einen weichen leicht abbröckelnden blaurot bis schwarzroten Tumor, der mit seiner Basis an der Uteruswandung sitzt und in Form von kirsch- bis faustgroßen Knoten ins Uteruscavum hineinragt. Charakteristisch ist die große Neigung zu Blutungen und zum nekrotischen Zerfall. Mitunter wächst die Geschwulst destruierend in die Corpusmuskulatur hinein und es kann bei dieser fortschreitenden intramuralen Entwicklung zum Durchbrechen des Peritoneums und damit zu einer inneren Blutung in die Bauchhöhle kommen.

3. Histologie.

Der mikroskopische Befund ist von größter Wichtigkeit für die Sicherung der Diagnose und damit entscheidend für das Schicksal der Patientin. Typisch für das histologische Bild ist der rein epitheliale Bau und das völlige Fehlen von Stroma. Aber nicht nur das unterscheidet das Chorionepitheliom grundlegend vom Carcinom, denn stellt das Carcinom eine aus körpereigenen Zellen hervorgehende Wucherung dar, so ist das Chorionepitheliom ein fetaler Tumor, entstanden durch Wucherung der Zottenepithelien. Die Tumorzellen entstammen also dem fetalen Chorionepithel und treten daher wie dieses in zweierlei Gestalt auf: Den Langhans'schen Zellen und dem Syncytium. Die hellen dicht gelagerten Langhans'schen Zellen sind scharf begrenzt, blasig mit Vacuolenbildung, glykogenreich und haben helle rundliche Kerne, die sich mitotisch teilen. Das Syncytium besteht aus körnigen fetthaltigen Protoplasmamassen, in die vielgestaltige chromatinreiche Kerne mit direkter Kernteilung eingelagert sind. Diese beiden Arten der Chorionepithelien können regellose Mischung zeigen oder auch zellknospenähnliche Anordnung z. B. große Inseln Langhans'scher Zellen von syncytialen Bändern umsäumt. In typischen Formen von Chorionepitheliom sind beide Zellgattungen deutlich voneinander zu unterscheiden und nehmen in gleichem Maße an der Wucherung teil. Überwiegt dagegen die eine oder die andere Zellart (ganz einseitige Wucherung nur einer Zellform ist niemals beobachtet worden.), oder verwischt sich die morphologische Differenzierung der Zellen immer mehr, so daß syncytialer Anteil und Langhans'sche Zellen nicht mehr sicher zu unterscheiden sind, dann liegt die atypische Form des Chorionepithelioms vor. Diese formale Einteilung ist im wesentlichen schon von Marchand geschildert worden.

An den Grenzen der Geschwulst findet man in der Regel als Ausdruck der entzündlichen Reaktion des Nachbargewebes eine Schicht kleinzelliger Infiltration. Außerdem befinden sich häufig Tumorzellen und Uterusgewebe in nekrotischem Zerfall. Neben Nekrosen findet man auch Fibrinbildung und Blutungen. Aber nie eigentliche Gefäße, da die Ernährung durch mütterliches Blut von der Peripherie her erfolgt.

Es ist nun aber durchaus nicht immer möglich, durch Abrasio und Mikroskop allein die entscheidende Diagnose auf gutartige oder bösartige Wucherung zu stellen, zumal von der physiologischen chorialen Invasion und Epithelwucherung bei Blasenmole bis zum malignen Chorionepitheliom alle Übergangsstufen im

histologischen Bild vorhanden sein können. Ist also eine histologische Diagnose des Chorionepithelioms sehr erschwert, ja oft fast unmöglich, so ist die histologische Prognose völlig abzulehnen. Man hat zwar immer wieder versucht, histologische Zeichen zu finden, die eine besondere Prognose des Chorionepithelioms zulassen, z. B. hielten einige Autoren das Vorherrschen rein syncytialer Elemente für Anzeichen besonderer Malignität, andere wieder sahen atypische Formen für gutartiger an. Heute weiß man, daß für den klinischen Verlauf nicht der histologische Bau des Chorionepithelioms den ausschlaggebenden Einfluß hat, sondern die jeweilige Reaktionskraft des mütterlichen Organismus spricht unendlich viel mehr als bei irgend einem anderen Tumor das entscheidende Wort.

4. Biologie.

Bei der häufigen Schwierigkeit der histologischen Diagnose des Chorionepithelioms ist die Aschheim-Zondek'sche Reaktion ein wertvolles Hilfsmittel geworden. Heute steht fest, daß die positive A.Z.R. nicht nur für die normale Schwangerschaft beweisend ist, sondern auch pathologische Schwangerschaftsveränderungen anzeigt, wie es bei Blasenmole und Chorionepitheliom der Fall ist. Und zwar wird hierbei eine viel höhere Hormonkonzentration im Harn gefunden (gelingt die Auslösung der Reaktion bereits durch 0,005 ccm Urin = 200 000 M.E. pro Liter, so ist nach Aschheims Annahme die Diagnose Chorionepitheliom gesichert). Fälle, die eine negative A.Z.R. zeigen, sind außergewöhnlich selten (Fahlbusch, Ehrhardt, Goecke). Diese vermehrte Hormonausscheidung wird nicht nur diagnostisch verwertet, sondern eine große Zahl von mitgeteilten Fällen in der Literatur zeigt, daß wir hier auf hormonalem Wege den Erfolg einer Abrasio, einer Operation oder Bestrahlung kontrollieren können. Nach operativer Entfernung eines Chorionepithelioms pflegt das Hypophysenvorderlappenhormon etwa 2 bis 3 Wochen nachher zu verschwinden und ist durch keine Phase der A.Z.R. mehr nachweisbar. Bleibt die Reaktion auch nach der Behandlung dauernd stark positiv, so zeigt dies entweder den Rezidivtumor bezw. die Metastasierung an.

Über das Verhalten der Reaktion nach ausschließlicher Strahlenbehandlung des Chorionepithelioms liegt eine Arbeit von Borst-Döderlein-Gostimirovic vor (1932). Sie konnten an Hand von 3 Fällen feststellen, daß zwischen dem Verhalten der Prolanausscheidung nach Operation und nach Strahlen-

behandlung beim Chorionepitheliom Unterschiede bestehen. Nach erfolgreicher Bestrahlung schwindet zunächst nur die zweite und dritte Phase, während sich die erste Phase noch längere Zeit bis zu 3 ½ Jahren im Harn nachweisen läßt. Die positive A.Z.R.I. wäre nach ihrer Ansicht als Ausdruck der Röntgenkastration bei jüngeren Frauen, und bei älteren Frauen nur als Fernstrahlenwirkung anzusehen. Zusammenfassend ist zu sagen, daß bei jedem operierten und bestrahlten Chorionepitheliom prinzipiell in regelmäßigen Zeitabständen eine biologische Kontrolle mittels der A.Z.R. durchzuführen ist und so lange fortgesetzt werden muß, bis sie negativ geworden ist.

5. Klinik.

Wie überhaupt das allgemeinste Zeichen für eine Erkrankung in der Genitalregion bei der Frau, so ist auch hier die Blutung das Alarmsignal des sich bemerkbar machenden Chorionepithelioms. Diese atypischen Blutungen im Anschluß an eine Blasenmole, einen Abort oder eine Geburt sind das früheste und konstanteste Symptom und stellen sich meist nach 2 bis 3 Monaten ein. Die Blutung wechselt von bräunlichem Ausfluß bis zur lebensbedrohlichen durch kein Mittel zu stillenden Blutung. Dadurch können stärkste Grade der Anaemie entstehen (bis 15 % beobachtet). Oft beobachtet man auch hochgradige Anaemie bei nur geringen Blutungen, da auch die beim Zerfall des Tumors entstehenden Toxine eine Blutschädigung bewirken. Oft macht sich lange Zeit nur die Blutung bemerkbar, dann folgen bald allgemeine Symptome, die Frauen werden mager, sehen elend, verfallen und fahlblaß aus. Auffallend selten klagen die Frauen über Schmerzen. Tritt später jauchiger übelriechender Ausfluß und Fieber hinzu, so ist das ein Zeichen der Infektion des nekrotisch zerfallenen Tumors. Oft findet sich Albuminurie, Nevinny fand in fast 50 % der Fälle erhebliche Albuminurie, die nach Veit ein Zeichen der vermehrten Aufnahme des fetalen Eiweißes ist, das beim Zerfall des Tumorgewebes frei wird. Durch die Intoxikation tritt dann allmählich Kachexie und gegen das Ende hin Metastasenbildung auf.

6. Metastasen.

Die Metastasenbildung spielt beim Chorionepitheliom die größte Rolle und sie entscheidet meist über das weitere Schicksal der Frauen. Nach Hitschmann ist auch die Dauerheilung allein von

der Metastasenbildung abhängig; denn das Rezidiv ist im Gegensatz zum Carcinom beim Chorionepitheliom außerordentlich selten. Die Sonderstellung gegenüber dem Carcinom zeigt sich auch in der fast ausschließlichen Metastasierung auf dem Blutwege, die ja bei dem Sitz des Tumors in den mütterlichen Gefäßen sehr nahe liegt und fast selbstverständlich ist. Zunächst erfolgt Verschleppung mit dem venösen Blutstrom, daher die so häufigen Metastasen in der Lunge, die wie ein dichtes Sieb die losgelösten Tumorteile auffängt. An zweiter Stelle stehen die Scheidenmetastasen, die durch retrograden Transport in den weiten klappenlosen Beckenvenen entstanden sind. Daneben kommt aber auch direkter Einbruch der Geschwulstzellen in die arteriellen Bahnen vor. Der Übertritt aus dem venösen in den großen Kreislauf vollzieht sich meist in der Lunge und damit können Metastasen an jedem inneren Organ auftreten. Z.B. sind Gehirnmetastasen nicht selten, zu Ausnahmen gehören Metastasen in Milz, Niere und Thyreoidea.

Klinisch bringen diese Metastasen entsprechende Funktionsstörungen des befallenen Organs. Ein kleiner Herd im Gehirn kann z. B. schon zu starken Ausfallerscheinungen führen, Darmmetastasen können schwere Darmblutungen auslösen (Hüssy). Die allergrößte Bedeutung haben wie bereits erwähnt die Lungen- und Scheidenmetastasen. Klinisch erscheinen die Lungenmetastasen unter dem Bild des Lungeninfarkts mit Husten, blutigem Auswurf, Knisterrasseln, häufig Fieber und Schüttelfrost. Es gelingt sogar manchmal, syncytiale Zellen im blutigen Sputum nachzuweisen. Sind diese Anzeichen der Metastasierung in der Lunge vorhanden, so bedeutet das oft ein nahes Ende. Dagegen gehören die Scheidenmetastasen häufig zu den Frühsymptomen und der am Scheideneingang sitzende blaurote Knoten führt die Frau zum Arzt.

7. Ätiologie.

Über die eigentlichen Entstehungsursachen des malignen Chorionepithelioms besitzen wir heute noch keine Klarheit. Der aetiologische Zusammenhang mit einer Schwangerschaft ist schon sehr früh erkannt worden, warum aber bei der einen Frau ein Chorionepitheliom entsteht, bei der anderen nicht, ist bis zur Zeit noch völlig unbekannt.

Es gibt zwar viele Theorien und die Ansichten über die Entstehungsursachen haben sich im Laufe der Zeit oft gewandelt. Man legte der Wucherung örtliche Störungen zugrunde, die pri-

mär im Ei oder im Uterus oder in beiden zugleich ihren Ursprung haben. Veit legte den Hauptwert auf die Endometritis und La Torres sprach sogar von Parasiten. Marchand sah die Ursache der malignen Epithelwucherung in der unbegrenzten Wucherungsfähigkeit der Chorionepithelzellen und in der verminderten Widerstandsfähigkeit des mütterlichen Gewebes durch veränderte Ernährungsbedingungen. Pick und Jaffé hielten die bei Chorionepitheliom beobachtete Luteinzellenwucherung der Ovarien als auslösende Ursache. Einen ganz neuen Weg ging Frankl, der auch die Aetiologie des Chorionepithelioms im mütterlichen Organismus suchte. Es gelang ihm, in drei Fällen von Chorionepitheliomen nachzuweisen, daß das Serum gesunder gravider Frauen fetale Zellen in vitro auflöste, dagegen fehlte dem Serum von Chorionepitheliomkranken diese Eigenschaft. Er kommt zu dem Schluß, daß normalerweise dem mütterlichen Organismus besonders dem Blut die Kraft innewohne, in den Körper eingedrungene fetale Zellen zu zerstören. Ein Chorionepitheliom könne nur dann entstehen, wenn diese Abwehrkraft im Serum nachgelassen habe. Genau wie diese Fähigkeit verschwinde, könne sie auch wieder auftreten und die Tumorzellen dann vernichten, so daß in der möglichen Wiederkehr dieser Schutzkräfte die Erklärung der sogenannten Spontanheilung liege. Mit diesem serologischen Versagen bleibt aber die Frage nach dem ersten Anstoß der grenzenlosen Wucherung des Chorionepithels ungelöst. Sicher steht jedenfalls fest, daß das wilde Wachstum beim Chorionepitheliom nicht nur allein eine Eigenschaft der Chorionzellen ist im Sinne der malignen Entartung, sondern hinzu kommt ein Versagen der mütterlichen Abwehrkräfte. Es stehen sich auf der einen Seite Proliferationsfähigkeit und Destruktionskraft des Chorionepithels und die natürlichen Schutzkräfte des mütterlichen Organismus auf der anderen Seite gegenüber, und es hängt von dem Kräfteverhältnis ab, ob ein Chorionepitheliom entsteht oder nicht.

II. Entwicklung der Lehre vom Chorionepitheliom.

Die Lehre vom Chorionepitheliom erlebte vor ihrer endgültigen Klarlegung durch Marchand die verschiedensten Auffassungen und Deutungen. Die älteste Schilderung der Geschwulst stammt von Netzel 1872, aber die eigentliche Geschichte des Chorionepithelioms beginnt erst 1888 als zum ersten Mal das Krankheitsbild ausführlich beschrieben wurde. Man hielt den

Tumor für eine Wucherung von Deciduazellen und nannte ihn Deciduoma malignum. Schon damals wurde der ätiologische Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Schwangerschaft erkannt, der histologische Aufbau aber für rein mütterlicher Herkunft gehalten. Auch spätere Autoren irrten sich in der Genese der Geschwulstzellen. Einige hielten die Tumorzellen für Abkömmlinge vom Zottenbindegewebe, andere vermuteten den Ursprung im Gefäßendothel, im Syncytiom, sogar in einem Carcinom. Jeder deutete seinen Fall anders. Diese verschiedenen Ansichten über die Histogenese werden deutlich an der großen Auswahl der Namen, die man damals der Geschwulst gab: Deciduom (Rud. Maier), Plastoma deciduo-chorioncellulare (Schmorl), Carcinoma syncytiale (Koßmann), Sarkoma deciduo chorioncellulare (Gottschalk) Placentome malin (Briquel), Epithelioma ectoplacentare (Durante), Choriocarcinom (Ruge), Carcinom der Placenta (Huguenin).

Die richtige Deutung der Geschwulstzellen wurde dadurch erschwert, daß der Tumor aus zwei scheinbar so verschiedenartigen Zellarten bestand, wie das Syncytium und die Langhans' schen Zellen, und die Kenntnis über die menschliche Placenta, die die Vorbedingung zum Verständnis des Tumors ist, damals noch sehr gering war. Im Jahre 1890 vertrat man noch zehn verschiedene Ansichten über Natur und Herkunft des Zottenüberzuges (Waldeyer).

Endlich gelang es Marchand volle Klarheit in die Pathogenese des Tumors zu bringen und von ihm stammt die endgültige Bezeichnung Chorionepithelioma malignum. Er war der entschiedene Gegner der sarkomatösen Natur des Tumors und er gab eine einwandfrei genaue mikroskopische Beschreibung der beiden Geschwulstbestandteile: Einzelzellen und Syncytium. Zunächst nahm er allerdings noch einen doppelten Ursprung dieser beiden Zellarten an. Die Einzelzellen sollten von dem fetalen Langhans' schen Zellen, das Syncytium als umgewandeltes Uterusepithel vom maternen Gewebe abstammen. Später 1898 hat er dann seine ursprüngliche Auffassung aufgegeben und sich der bereits 1885 vertretenen Ansicht Kastschenko's angeschlossen, daß beide Zellschichten gemeinsamen Ursprung vom fetalen Ektoderm haben. Als erster hatte schon Gottschalk die fetale Genese der Geschwulst erkannt. (1893). Seitdem wird die Herkunft des Tumors vom Epithel der Chorionzotten überall anerkannt.

Auch in der ausländischen Literatur besonders in England, wo man noch sehr lange Marchands Lehre bestritt, hat sich jetzt allgemein die Auffassung von der rein chorioepithelialen Natur des

Tumors durchgesetzt. Von den Autoren, die sich lange gegen die Annahme der Marchand'schen Lehre sträubten, ist vor allem Veit und Koßmann zu nennen. Veit konnte sich nicht vorstellen, daß eine fetale Geschwulst in das mütterliche Gewebe wachsen könne, er war der Überzeugung, daß es sich um schon vor der Schwangerschaft bestandenes und durch diese syncytial umgewandeltes Sarkom handle. Koßmann hielt seine Fälle für durch die Schwangerschaft syncytial umgebildete Carciome. In letzter Zeit griff Bostroem in seiner 1927 erschienenen Arbeit wieder auf die alte Ansicht von der mütterlichen Genese des Tumors zurück. Er glaubt nicht an die Sonderstellung des Chorionepithelioms als einzige Geschwulst mit körperfremden Zellen, er meint vielmehr, daß die Zellen des Chorionepithelioms aus einem indifferenten, dem embryonalen Mesenchym gleichwertigen mütterlichen Keimgewebe stammen. Heute gibt es aber keinen Histologen mehr, der die Abstammung des Chorionepithelioms aus dem embryonalen Zottenepithel bezweifelt.

Die ersten Fälle von Chorionepitheliom, die in der Literatur beschrieben sind, gingen sämtlich zugrunde, so daß ein Autor 1896 schreibt, jede Therapie gegen das Chorionepitheliom sei machtlos. Es steht zwar noch heute fest, daß die unbehandelten Fälle verloren sind, daran ändern auch die wenigen sogenannten Spontanheilungen nichts. Und ich möchte deshalb zuerst auf diese Frage des spontan ausheilenden Chorionepithelioms eingehen.

Es liegen eine größere Anzahl von Berichten vor, (Marchand, Hörman, Riesel, Menge). Auch Rückbildung von Metastasen der Vagina und besonders der Lunge sind oft genug nach Beseitigung des uterinen Tumors beobachtet worden (Langhans, Dungar, V. Franqué). Man wird natürlich fragen, ob es sich immer um echtes Chorionepitheliom gehandelt hat. Da es unmöglich ist, den einzelnen Fall genau nachzuprüfen, kommt es eben nur auf die grundsätzliche Anerkennung der Spontanheilung an. Hitschmann hat nun in einer kritischen Betrachtung aller dieser Fälle gezeigt, daß man von einer spontanen Heilung im strengen Sinne gar nicht sprechen kann, da immer operative Eingriffe wenigstens versucht worden oder eine Abrasio, Exzision oder digitale Ausräumung vorausgegangen war, was er als indirekte Ursache der künstlich eingeleiteten Rückbildung ansieht. Diese mechanischen Eingriffe führen leicht durch Zirkulationsstörungen Thrombenbildung. Auf diese Weise ist der Tumor, der keine eigenen Gefäße besitzt, und auf das mütterliche Blut angewiesen ist, das ihm nur vom Rande aus zugeführt worden ist, von der ernährenden Blutzufuhr abgeschnitten. Die Tumorzellen

verfallen der Nekrose und werden resorbiert, so daß im günstigsten Falle der ganze Tumor absterben und verschwinden kann. In all den Fällen, wo eine Abrasio vorausgegangen ist, besteht außerdem noch die Möglichkeit, daß eine ausreichende Auskratzung das Chorionepitheliom radikal entfernt hat, besonders wenn es in Form eines oberflächlich sitzenden Polypen gewachsen ist, worauf schon Schmorl hingewiesen hat.

Zur spontanen Rückbildung von Scheiden- und Lungen-metastasen nach Entfernung des Primärtumors erklärt Marchand, „daß der Organismus wohl mit Metastasen fertig werden könne, wenn die große Masse des Primärtumors entfernt sei." Hitschmann hält die meist nur klinisch beobachteten Spontanheilungen von Lungenmetastasen nicht für beweiskräftig, denn die gleichen Erscheinungen von Knisterrasseln und blutigem Auswurf können auch bei Lungeninfarkten auftreten, die durch embolische Verschleppung eines tumorzellfreien Thrombus aus der Umgebung des Chorionepithelioms entstanden sind. Den einwandfreien histologischen Beweis für die spontane Rückbildung von Chorionepithelialen Geschwulstknoten in der Lunge brachte Risel. Er fand bei der Sektion an verschiedenen Stellen der Lunge kleine bindegewebige reichlich Blutpigment enthaltende Herde, die offenbar aus der Organisation älterer Geschwulstknoten hervorgegangen waren. Wintz kann sich der Ansicht Hitschmann's nicht ganz anschließen, daß nach einem versuchten operativen Eingriff durch die Zirkulationsstörung die Thrombosierung so allgemein erfolgt, daß damit der ganze Tumor von der Blutzufuhr abgeschlossen würde und der Nekrose und Resorption verfällt. Er hält dagegen die Erfahrung bei Carcinom und Sarkom, bei denen Teiloperationen und Exzisionen möglichst vermieden werden, weil dann erst recht wilde Wucherung des Tumors beobachtet wurde. Wintz hält es für möglich, daß der Organismus gegen die ihm artfremden Zellen des Chorionepithelioms viel wirksamere Abwehrkräfte aufbringen kann, als gegen die körpereigenen Zellen des Carcinoms, und daß durch äußere Einwirkung z. B. Röntgenstrahlen die Destruktionskraft der Tumorzellen so weit geschädigt wird, daß die normale Abwehrkraft des Körpers das Übergewicht bekommt und zur Rückbildung des Tumors führt. Wirkliche echte Spontanheilungen des Chorionepithelioms ohne ärztliches Eingreifen sind nach den bisherigen Veröffentlichungen so außerordentlich selten, daß sie praktisch für das therapeutische Handeln nicht in Betracht kommen. In jedem Fall muß versucht werden, alles Tumorgewebe zu entfernen oder durch Bestrahlung zu zerstören.

III. Entwicklung der Behandlungsmethoden des Chorionepitheliom.

Zunächst bestand die alleinige Therapie in der radikalen operativen Entfernung des Tumors, entweder in Form der vaginalen oder abdominalen Totalexstirpation des Uterus. Wenige Jahre nachdem noch erklärt wurde, daß jeder Versuch gegen das Chorionepitheliom aussichtslos sei, konnte 1897 über 16 durch Operation geheilte Frauen berichtet werden, was bei einem Gesamtmaterial von 30 Fällen eine Heilungsziffer von 53 % bedeutete. Teacher gibt 66 % und Polosson sogar 73 % Heilungen an. Diese Angaben beziehen sich allerdings nicht auf Dauerheilungen, sondern auf den Stand zur Zeit der Veröffentlichung. Während beim Uteruscarcinom eine fünfjährige Nachbeobachtung verlangt wird, ehe man von einer „Dauerheilung" sprechen kann, haben wir nach Hitschmann zwei Jahre nach der Operation nicht mehr mit Rezidiven bezw. Metastasen zu rechnen. Die meisten Metastasen treten in den ersten sechs Monaten auf. Da die Dauerheilung von der Metastasenbildung abhängt, ist nach zwei Jahren der operierte Fall als geheilt zu betrachten, wenn keine Symptome mehr vorhanden sind. Hitschmann nimmt in einer großen Zusammenstellung die Dauerheilung nach Operation mit 50 % an. Größere Operationsstatistiken liegen noch von Sunde 1920 und R. Meyer 1927 vor. Sunde erreichte unter 38 Fällen ein absolutes Heilungsergebnis von 32 %, nach Abzug von 20 inoperablen Fällen waren unter 18 operierten nach 8 Jahren noch 12 gesund. Für diese ergibt sich eine relative Dauerheilung von 66 %. R. Meyer berichtet über 20 operierte Chorionepitheliome, bei denen er 8 Heilungen beobachtete, das bedeutet eine Heilungsziffer von 40 %. Da zwei Fälle davon noch nicht genügend lange nachbeobachtet waren, beträgt die Dauerheilung nur 37,5 %. Bei einer gesonderten Zusammenstellung unter Abzug der für die Operation besonders günstig gelegenen Fälle errechnete er nur die „erschreckend geringe" Heilungszahl von 13 %. Diese zum Teil unbefriedigenden Leistungen der Operation rechtfertigen den Versuch späterer Autoren, einen anderen Behandlungsweg einzuschlagen. Aber auch aus einem anderen Grunde wurde von verschiedener Seite gegen die Operation Stellung genommen.

Schon 1911 haben Hitschmann und Christofoletti, später Döderlein 1914 und in den letzten Jahren Szathmary 1930 darauf aufmerksam gemacht, daß die Operation eine große Gefahr mit sich bringt. Man beobachtete im Anschluß an

die Operation oft eine stürmische allgemeine Metastasierung wie niemals bei unbehandelten Fällen. Da die Praedisposition zur Metastasierung durch den Sitz des Tumors in den mütterlichen Gefäßen und dem lockeren Zusammenhang des Gewebes immer gegeben ist, werden durch die unvermeidlichen Quetschungen und Zerrungen bei der Operatioon leicht die Geschwulstkeime von ihrem Mutterboden gelöst und mit dem Blutstrom verschleppt. Es kommt zu einer Überschwemmung des Organismus mit Tumorzellen und zum Auftreten von Metastasen. Zahlreiche Beobachtungen aus der Literatur haben diese artefizielle Metastasierung auf Grund des Operationstraumas bestätigt. Hitschmann hat in einer großen Zusammenstellung von Chorionepitheliomen gezeigt, daß zwischen den Metastasen von operierten und unbehandelten Fällen große Unterschiede bestehen. Obwohl man bei der Sektion der nichtoperierten Frauen fast immer Lungenmetastasen und oft Scheidenmetastasen fand, die erst relativ spät, meist kurz vor dem Tode aufgetreten waren, fiel es auf, daß die übrigen Organe fast immer verschont geblieben waren. Im Gegensatz hierzu standen die Fälle, bei denen die Operation in gutem Kräftezustand ohne vorhandene Metastasen vorgenommen worden war. Man fand den Körper oft übersät mit metastatischen Knoten, die schon wenige Tage nach der Operation erschienen waren (er beobachtete in einem Fall bereits innerhalb der ersten 12 Tage post operationen die Lungenmetastasen), und zu einem ganz stürmischen malignen Verlauf der Erkrankungen geführt haben. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse kam er zu der Überzeugung, daß der mechanische Insult bei der Operation die Aussaat von Geschwulstzellen ausgelöst und den malignen Verlauf provoziert hat. Hitschmann gibt deshalb eine besonders schonende Operationsmethode mit praeventiver Unterbindung der parametranen und spermaticalen Venen an, bei der die Verschleppung von Geschwulstzellen weitgehend vermieden wird. Im übrigen verlangt er aber, daß die Operation bis an die Grenzen des technisch Durchführbaren vorgenommen wird. Auch bei parametranem Infiltrat und Scheidenmetastasen bedeutet sie keine Kontraindikation. Selbst wenn Metastasen in der Lunge vorhanden sind, solle man auf die Operation nicht verzichten, und er beruft sich dabei auf Marchand's Ansicht, daß der mütterliche Organismus nach Entfernung des Hauptherdes mit den zurückgelassenen Metastasen leichter fertig wird. Pankow will auf die Operation auch bei schon vorhandenen Metastasen deshalb nicht verzichten, weil er in den Röntgenstrahlen ein Mittel sieht, diese Metastasen und gerade auch die pulmonalen erfolg-

reich zu behandeln. Auch forderte er grundsätzlich eine Nachbestrahlung des Beckens wegen der Möglichkeit, daß in den zahlreichen Venen des Beckens bereits Tumorteilchen steckten, und verschleppt werden könnten. Die reine Strahlentherapie beim Chorionepitheliom will er wie die meisten Autoren damals nur gelten lassen, wenn es sich um ein für die Operation vollkommen aussichtslosen Fall handelt. Auch Hitschmann räumte den Röntgen- und Radiumstrahlen nur das Gebiet in der Behandlung der inoperablen und Nachbehandlung der operierten Fälle ein. Wie kritisch die allgemeine Stellungnahme zur Strahlentherapie damals noch war, erkennt man aus völlig ablehnenden Urteilen von Sunde, Outerbridge und Mackenrodt, der 1918 erklärte, daß eine „wirklich bösartige Geschwulst nur mit dem Messer beseitigt werden könne" und er glaubt aus diesem Grunde nicht an die Malignität der durch Bestrahlung geheilten Fälle.

Für die ausschließliche Strahlenbehandlung des Chorionepithelioms haben sich als erste Döderlein, Krönig und Gauß 1914 eingesetzt und sie waren überzeugt, daß sie einmal die Methode der Wahl werden würde. Die älteste Anwendung ist der Literatur nach die Bestrahlung mit radioaktiven Substanzen. Als erster berichtete Hörrmann, Krönig und Schauta 1914 über mit Radium behandelte Fälle von Chorionepitheliom. Die lokalen Erfolge waren gut, die bestrahlten Tumoren gingen zurück, die Frauen starben aber an Fernmetastasen. Jung, Gal und Szathmary können dagegen über vollständige Heilung nach Radiumbestrahlung berichten. Dazu waren die beiden Fälle von Szathmary inoperabel und sind 11 Jahre nachbeobachtet.

Auf Grund von Mißerfolgen mit Radium kamen andere Autoren zur Ablehnung der Strahlentherapie des Chorionepithelioms. Sie hielten es für möglich, daß die Neigung des Chorionepithelioms zur Metastasenbildung durch die Radiumbehandlung, die sich ganz ohne mechanische Beeinflussung des Tumors nie durchführen läßt, ähnlich wie durch die Operation gesteigert würde. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß unter dem Material dieser, in der Literatur beschriebenen schlechten Erfahrungen mit Radium ausgedehnteste zahlreiche intrauterine Tumoren bestanden, zum Teil mit Lungenmetastasen, die für eine wirksame Radiumdosis eben zu groß waren, und daß in keinem Fall durch die Sektion histologisch bewiesen wurde, ob das Tumorgewebe nicht doch lokale Zerstörung gezeigt hat.

Der erste Fall der nur mit Röntgenstrahlen behandelt und geheilt wurde, stammt von Mackenrodt. Spätere günstige Beobachtungen werden u. a. von Naujoks und Pankow ver-

öffentlicht. Es handelte sich dabei meist um inoperable Fälle mit vaginalen und pulmonalen Metastasen. Diesen Erfolgen stehen die schlechten Erfahrungen von Turolt, Martius und Sunde gegenüber und Martius schreibt 1923, daß nur bei inoperablen Fällen ein Versuch mit der Strahlentherapie gerechtfertigt sei. Bei operablen Fällen sei sie nur zur Nachbehandlung nach der Operation zu verwenden.

Über eine kombinierte Strahlenbehandlung des Chorionepithelioms mit Röntgenstrahlen und Radium liegen ebenfalls vielfach erfolgreiche Beobachtungen in der Literatur vor (Eymer, Schimmel, Kehrer und Pankow).

Waren dies alles nur einzelne Beobachtungen, so kann 1931 einer unserer ersten Strahlentherapeuten Wintz an Hand eines verhältnismäßig großen Materials die Berechtigung der reinen Strahlentherapie nachweisen. Er tritt wie vorher schon Döderlein, Krönig und Gauß für die ausschließliche Strahlenbehandlung des Chorionepithelioms ein und führt sie an seiner Klinik bereits seit fast 20 Jahren in jedem Fall durch. Er hat 11 Frauen mit histologisch sicher gestelltem Chorionepitheliom malignum behandelt, von denen 8 dauernd geheilt wurden, der älteste Fall ist 16 Jahre, und der jüngste Fall 5 Jahre nachbeobachtet worden. Die Hauptbehandlung bestand in der Röntgenbestrahlung, nur zwei Fälle haben geringe Radiumzusatzdosen erhalten. Unter den Verstorbenen ist eine Frau sicher an Chorionepitheliom zugrunde gegangen, die zweite Patientin ist am Ende des ersten Behandlungsjahres nach einer Operation wegen Ileus ad exitum gekommen. Der dritte Fall jedoch, der 9 Jahre nach Abschluß der Behandlung an einer interkurrenten Lungenentzündung starb, ist mit Recht zu den Geheilten zu rechnen. Unter Zurechnung dieses letzten Falles ist also von 11 bestrahlten Chorionepitheliomen bei 9 ein absolut günstiges Ergebnis erzielt worden. Die Heilungsziffer beträgt fast 82 %. Dieses außergewöhnlich gute Resultat hat Wintz von der Berechtigung der Strahlentherapie überzeugt und er empfiehlt sie den Gynäkologen als die Methode der Wahl in jedem Fall. Nach Wintz sollen die Zellen des Chorionepithelioms eine weit größere Strahlenempfindlichkeit besitzen als die des Carcinoms. Die klinische Heilung und histologischen Befunde haben bewiesen, daß durch Strahlen die Tumorzellen zum Absterben gebracht wurden. Döderlein, Hörrmann und Krönig-Gauß konnten an Obduktionsbefunden zeigen, daß sich an Stelle des bestrahlten Primärtumors normales Narbengewebe, also keine lebensfähigen Tumorzellen mehr fanden. Außerdem sieht er den größten Vorzug der Strahlen-

behandlung gegenüber der Operation in dem schonenden Vorgehen, daß die Bestrahlungsmethode ermöglicht, und so in der Vermeidung der Dissemination von Geschwulstzellen. Obgleich die meisten Autoren vorwiegend Radium angewandt haben, zieht Wintz die Röntgenstrahlen unbedingt vor. Er hält das Radium trotz seiner in der Literatur erwiesenen Wirksamkeit im allgemeinen nicht für geeignet, da es wegen seiner geringeren Reichweite niemals das große Gebiet der Röntgenstrahlen erfassen könnte. Er führt hierfür einen Sektionsbericht von Oberndorfer an, der in der Nähe der Radiumeinlage starke Zerstörung des Tumorgewebes beschreibt, jedoch in den vom Bestrahlungsgebiet entfernter liegenden Teilen noch richtige Chorionepitheliomherde fand, da die zur Vernichtung der Geschwulstzellen notwendige Dosis nicht an die äußersten Teile des Tumors gebracht werden konnte. Außer diesen histologisch nachgewiesenen Nachteilen des Radiums sieht Wintz noch einen weiteren in der gewissen Metastasierungsgefahr durch die Radiumbehandlung, ähnlich wie durch die Operation, da die zur Einlage notwendige Dilatation oft als mechanischer Insult genügt, eine Ausschwemmung von Tumorzellen auszulösen und die Metastasenbildung künstlich einzuleiten. Es ist deshalb für ihn nicht zufällig, daß die ungünstig verlaufenen Fälle, die einige Autoren veröffentlichten, hauptsächlich mit Radium behandelt worden sind.

Zusammenfassend sagt Wintz: „Die Röntgenbestrahlung ist der Operation und der Radiumbehandlung zunächst dadurch überlegen, daß sie das schonendste Verfahren darstellt, weiter aber auch noch dadurch, daß sich mit den Röntgenstrahlen zweifellos ein viel größeres Gebiet erfassen läßt als mit dem Messer und den Radiumstrahlen. Aus allen diesen Gründen können wir die Röntgentherapie des Chorionepithelioms als Methode der Wahl empfehlen."

Betrachtet man die in den einzelnen Fällen angeführten Strahlenmengen, so wurde im allgemeinen bei der Radiumbehandlung die gleiche Dosierung wie bei der Carcinombehandlung angewandt. Bei ausschließlicher Röntgenbestrahlung wurden meist 60 bis 80 % der H.E.D. verabfolgt. Nach den Erfahrungen von Wintz hält er die Röntgenstrahlendosis von 80 bis 90 % der H.E.D. als ausreichend zur Abtötung der malignen Chorionepitheliomzellen. Bestrahlungstechnisch hält er die Fernfeldbestrahlung mit großen Einfallsfeldern für die beste Methode, da dabei die erforderliche Dosis in das gesamte Ausbreitungsgebiet im Becken zur Wirkung gebracht wird.

In einer Auseinandersetzung mit den Nebenwirkungen der Röntgenstrahlen auf das Blutbild und die Ovarien sieht Wintz selbst in einem Hb. von 15 % keine Kontraindikation für die Strahlenbehandlung, da er auch bei Patientinnen mit sehr schlechtem Blutstatus rasche Erholung beobachtete und eine Heilung erzielte. Er nimmt daher an, daß die Blutschädigung durch die Röntgenstrahlen beim Chorionepitheliom anders zu bewerten ist als beim Carcinom, bei dem die Bestrahlung von Patientinnen mit 30 % Hb nur wenig Aussicht auf Erfolg hat. Wahrscheinlich ist seiner Ansicht nach das Knochenmark beim Chorionepitheliom resistenter und die Zerfallsprodukte, die im Anschluß an die Bestrahlung entstehen, werden leichter verarbeitet als beim Carcinom. Dann stellt er die Wirkung auf das Ovar bei Chorionepitheliom- und Carcionombestrahlung gegenüber. Beim Uteruscarcinom weiß man durch Erfahrung, daß die röntgenologische Ausschaltung der Ovarien die Rückbildung beschleunigt. Ob dies ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Chorionepitheliom zu übertragen ist, läßt sich noch nicht sagen. Jedenfalls sah er die bei vielen Chorionepitheliomen beobachteten cystischen Veränderungen des Ovars sehr schnell auf Röntgenstrahlen verschwinden.

Ferner betont Wintz mit Recht, daß die nicht zu vermeidende röntgenologische Ausschaltung der Ovarialtätigkeit bei der Behandlung des Chorionepithelioms immer die untergeordnete Rolle spielt, es handelt sich nicht um die Weiterfunktion der Ovarien, sondern um das Leben der Patientin.

Doch verlangt er andererseits in jedem Fall eine sicher gestellte Diagnose und empfiehlt deshalb sehr vorsichtige Curettage oder Entfernung einer vorhandenen Scheidenmetastase mit der Diathermieschlinge, um zu vermeiden, daß Frauen in geschlechtsreifem Alter auf die bloße Vermutungsdiagnose hin einer Bestrahlung unterzogen werden, die zur Ausschaltung der Ovarialtätigkeit führt. Die Nachbeobachtung bezieht sich wie bei der Operation auf zwei Jahre nach Abschluß der Behandlung, nach zweijähriger Rezidiv- und Metastasenfreiheit kann man den Fall als Dauerheilung betrachten.

Nach diesen reichen Erfahrungen von Wintz sind bis zur letzten Zeit nur einzelne Mitteilungen über die Strahlentherapie des Chorionepithelioms erschienen. Kürzlich empfehlen Davis und Brunschwig auf Grund guter Erfolge in ihrer Klinik die Röntgenbestrahlung des Chorionepithelioms. Und es hat sich tatsächlich an vielen Kliniken die alleinige Strahlenbehandlung des Chorionepithelioms heute eingebürgert. Andererseits hat in der letzten Zeit Eymer wieder an dem Material der Heidelberger Klinik

nachgewiesen, daß die radikale operative Therapie des Chorionepithelioms kein schlechtes Verfahren sei. Es kamen in den letzten 20 Jahren 9 Chorionepitheliome zur Behandlung, wovon 6 operiert und 3 bestrahlt wurden. Sämtliche ausschließlich operativ behandelten Frauen wurden geheilt und sind rezidivfrei geblieben. Eymer zieht auf Grund seiner Beobachtung den Schluß, daß man nicht ohne weiteres die operative Behandlung hinter die reine Strahlentherapie zurückstellen darf, und daß die Strahlenbehandlung neben der Operation ihre Berechtigung hat und insbesondere bei inoperablen Fällen und bei Behandlung der Metastasen und Rezidive wertvolles leistet.

Überblickt man noch einmal die Anfänge des Chorionepithelioms, als man meinte, jede Therapie sei vollkommen vergeblich, so ist heute eine solche passive Einstellung zur Behandlung des Chorionepithelioms in keiner Weise mehr begründet. Es konkurieren miteinander die radikale Operation und die Strahlentherapie, beide mit gutem Erfolg. Es läßt sich jedoch heute noch nicht abschließend sagen, welches die Methode der Wahl werden wird. Die größte Anzahl der Autoren vertritt heute die Kombinationstherapie in Form der Operation mit Röntgennachbestrahlung. Jedenfalls kommt es bei jedem erfolgreichen therapeutischen Vorgehen darauf an, die Fälle möglichst frühzeitig zu erfassen, um sie in noch günstigem Allgemeinzustand in die Behandlung zu bringen. Doch ist unbedingt zu verlangen, daß auch die fortgeschrittensten und aussichtslosesten Fälle behandelt werden, denn es hat sich gezeigt, daß auch hier noch manches zu erreichen ist und oft genug sind solche scheinbar hoffnungslosen Fälle günstig beeinflußt worden.

IV. Bericht über sechs an der Münchener Universitäts-Frauenklinik behandelte Fälle von Chorionepitheliom.

An der Universitäts-Frauenklinik München wird die Strahlenbehandlung der operativen Therapie beim Chorionepitheliom vorgezogen. Es wurden in einem Zeitraum von neun Jahren (1928 bis 1937) 6 Frauen mit Chorionepitheliom beobachtet. Nach Hitschmann und anderen Statistiken finden wir 48 % der Chorionepitheliome im Anschluß an eine Blasenmole entstanden, etwa 26 % nach Abort und die übrigen 25 % nach reifem Partus. Bei den wenigen hier zusammengestellten Fällen bekomme ich ein anderes prozentuales Verhältnis. Auffallend ist das Überwiegen der Chorionepitheliome nach Abortus. In den 6 Fällen ging dem

Tumor 3 mal ein Abortus voraus, 2 mal eine Blasenmole und einmal eine ausgetragene Schwangerschaft. Nun kann man zwar aus dieser Statistik kein objektives Resultat verlangen, denn das Material ist klein und stammt nur aus einer einzigen Klinik, aber doch zeigt die hohe Prozentzahl der Chorionepitheliome nach Abortus, wie man gerade Abortuspatientinnen sorgfältig und lange nachbeobachten sollte, ob neue verdächtige Blutungen auftreten, weil dabei auch stets die Möglichkeit eines Chorionepithelioms in Betracht zu ziehen ist.

Ich möchte jetzt die einzelnen Fälle zusammenstellen:

Fall 1. 24 Jahre alt.

Ein malignes Chorionepitheliom wird durch Mesothorium und Röntgenbestrahlung geheilt.

Aufnahme: 4. 6. 28.

Anamnese: Im August 27 ein Abortus (mens 3). Im April 28 im Anschluß an plötzliche starke Blutung Ausräumung einer Blasenmole. Seit der Blasenmole zunächst unregelmäßige abwechselnd schwache und starke Blutungen. Vom 15. Mai an Sistieren der Blutungen. Fieber bis 38.

Abrasio: am 8. 6. 28.

Hist. Bef: Chorionepitheliom.

Therapie: Am 23. 6. und 24. 8. 28 intrauterine Bestrahlung mit Mesothorium, je 100 mg durch 1 mm Messing gefiltert für 24 Std. = 2400 mgelh. Vom 27. 6. bis 23. 8. 28 Röntgenbestrahlung in 5 Sitzungen, je ein vorderes und ein hinteres Feld. Es wurde die Kastrationsdosis verabreicht.

Verlauf: Nochmalige Abrasio am 24. 8. 28 ergibt außer wenig Schleim keinerlei pathologischen Befund mehr. Bei der Nachuntersuchung am 22. 4. 31 gutes Befinden. Letzte Nachricht vom 5. 3. 37 es geht der Patientin sehr gut, hat seit der Entlassung 4 kg. zugenommen.

Fall 2. 42 Jahre alt.

Ein klinisches zunächst für Cervix-Carcinom gehaltenes Chorionepitheliom kommt 3 Wochen nach Röntgenbestrahlung und Mesothorium an Lungenmetastasen ad exitum.

Aufnahme: 17. 6. 29.

Anamnese: 2 spontane Geburten. Im Dezember 27 ein Abortus. Seit dem Abort ist die Patientin immer elender geworden. Periode nur alle 2 Monate, letzte Menses vor 4 Wochen dauerten 6 Tage. Seit 3 Wochen dauernd leichte Blutungen, dabei Müdigkeit, Kreuzschmerzen und starke Gewichtsabnahme. Rotbrauner übelriechender Fluor.

Befund: Sehr reduzierter Allgemeinzustand. Albumen pos.

Gyn. Bef: Scheide o. B. plumpe Portio, vordere Lippe etwas wulstig. Rektal fühlt man die Cervix als einen gänseeigroßen Tumor. Das linke Parametrium etwas, das rechte stark infiltriert. Es wird die Diagnose Cervix-Ca. gestellt. Bestätigung durch histologischen Befund: fast nur nekrotisches Gewebe aber ein Gewebsfetzen, der ausreicht zur Diagnose Carcinom.

Therapie: zweimalige Röntgenbestrahlung am 18. 6. und 19. 6. 29 ein abdominales und ein sakrales Feld, Abstand 40 cm. Dosis nicht mehr zu ermitteln. Am 28. 6. 29 werden 100 mg. Mesothorium für 24 Std.

intracervikal eingelegt = 2400 mgelh. Bei der Radiumeinlage kommt reichlich Material aus Cervix und Corpus, das zur histologischen Untersuchung eingeschickt wird. Hist. Bef.: Zusammenstellung von Carcinom und Abortus.

Verlauf: Patientin klagt am 3. 7. 29 über heftiges Stechen in der linken Seite, das sie bereits einmal vor 8 Tagen gespürt habe, blutiger Auswurf. Röntgendurchleuchtung der Lunge: Lungenmetastasen. Patientin am 10. 7. 29 gestorben.

Obduktion: Chorionepitheliom in der Uteruswandung mit reichlichen Lungenmetastasen. Histologische Nachprüfung des Präparats vom 17. 6. 29 ergibt Chorionepitheliom beim Nachweis syncytialer Zellen mit Langhans' Riesenzellen.

Fall 3, 45 Jahre alt.

Heilung einer malignen Blasenmole (Chorionepitheliom) durch Röntgenbestrahlung und Mesothorium.

Aufnahme: 13. 5. 29.

Anamnese: Drei Spontangeburten, die letzte 1924. Ende 1925 ein Abort (mens 3). Letzte Menses am 22. 2. 29, darauf Amenorrhoe bis Mitte April 29. Dann abwechselnd schwache und sehr starke Blutungen. Seit 3 Wochen Übelkeit und Erbrechen.

Gyn. Bef: In der Vagina reichlich Blut. Mm. für Fingerkuppe einlegbar. Corpus kindskopfgroß, Hegar pos. Verdacht auf Gravidität?

Verlauf: Andauernd starke Blutungen, bräunlich schmieriger Fluor. Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme.

Abrasio am 22. 5. 29 ergibt histologisch Blasenmole mit größtem Verdacht auf Malignität.

Therapie: Röntgenstrahlenbehandlung beginnt am 21. 6. 29 ein vorderes und ein hinteres Feld. Am 24. 6. und 11. 7. 29 je eine intrauterine Mesothoriumeinlage von 125 mg für 24 Std. = 3000 mgelh. Rechts am Uterus knolliger Tumor tastbar, Parametrien frei. Am 3. 9. 29 letzte Röntgenbestrahlung, wie erste.

Verlauf: am 3. 9. 29 verläßt die Patientin gegen ärztlichen Rat auf eigene Verantwortung die Klinik. Bei der Nachuntersuchung Ende Oktober kein Tumor mehr zu fühlen. Wohlbefinden und Gewichtszunahme von 5 kg. Regelmäßige Nachuntersuchungen in Abständen von 3 Monaten ergeben gynäkologischen einwandfreien Befund. Guter Allgemeinzustand und ständige Gewichtszunahme. Nach dem letzten Bericht vom 19. 1. 37 geht es der Patientin gut, ist ohne jegliche Beschwerden.

Fall 4, 30 Jahre alt.

Malignes Chorionepitheliom wird mit Röntgenstrahlen und Mesothorium behandelt und bleibt geheilt.

Aufnahme: 8. 10. 31.

Anamnese: 2 Geburten. Nach dem zweiten Partus 1928 regelmäßige Menses bis Mai 31. Seit Februar 31 Schmerzen im Unterbauch. Im Mai Abgang eines Hautfetzens unter heftigen Schmerzen. Seitdem ununterbrochene Blutungen mit Schmerzen und noch öfter Verlust solcher Stückchen. Deshalb Anfang August Abrasio. Da Blutungen nicht aufhörten nochmalige Abrasio am 2. 10. 31. Histologischer Befund: Chorionepitheliom.

Befund: Elender Allgemeinzustand. Gewicht 45 kg. Harn: Albumen pos.

Gyn. Bef: Faustgroßer Uterus, etwas weich mit unregelmäßiger Oberfläche.

Therapie: Am 21. 10. 31 Beginn mit Röntgenbestrahlung, abdominales und saktrales Großfernfeld. 10 mal 15, Abstand 40 cm. Am 27. 10., 30. 10. und 3. 12. 31 Bestrahlung mit Mesothorium intrauterin. Dosis jedesmal etwa 3600 mgelh durch 1 mm. Messing gefiltert. Weitgehende Besserung des Allgemeinzustandes, keine Blutungen mehr aufgetreten. Am 7. 12. 31 Röntgenbestrahlung wie zuerst.

Verlauf: Bei den Nachuntersuchungen kein pathologischer Befund zu erheben. Genitale o. B. Gutes Befinden, Patientin nimmt weiter an Gewicht zu. Röntgenaufnahme der Lunge ergibt keine Metastasen. Aschheim-Zondek-Reaktion am 30. 1. 33 negativ, also nach biologischem Verhalten kein Verdacht auf Rezidiv. Die letzte Untersuchung Ende Februar 37 ergibt befriedigenden Genital- und Allgemeinbefund.

Fall 5, 24 Jahre alt.

Ein malignes Chorionepitheliom wird durch Totalexstirpation zunächst geheilt. Die Patientin stirbt ein Jahr nach der Operation an Lungenmetastasen, die mit Röntgenstrahlen nicht mehr beeinflußt werden konnten.

Aufnahme: 29. 6. 36.

Anamnese: Am 3 Dezember 35 Ausräumung eines Aborts (mens 2). Zunächst Periode regelmäßig. Im März 36 wieder Abrasio wegen beginnender unregelmäßiger Blutungen, Seitdem aber immer noch geringe Blutungen, die zeitweise stärker werden. Kein Fluor. Ziemlich starke Kreuz- und Leibschmerzen. Starke Gewichtsabnahme, in den letzten 14 Tagen 7 Pfund. Druckschmerz in beiden Adnexgegenden.

Gyn. Bef. Uterus etwas vergrößert, links neben ihm eine deutliche Ausladung, die dem Uterus angehört. Rechts fühlt man ein etwas vergrößertes Ovarium, rechts sind die Adnexe nicht genau zu fühlen.

Hist. Bef: Schleimhautstückchen aus dem fundus uteri zeigen stellenweise einwandfreies Chorionepitheliom.

Therapie: Am 1. 7. 36 abdominale Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme beider Adnexe und eines Stücks beider Sacrouterinligg. mit dem Parametrium. (Chorionepitheliomgewebe war beiderseits bereit ins lig. latum eingewachsen) Das eingesandte Operationsmaterial ergab in beiden Parametrien: völlig atypische Chorionepithelzellen mit starker Zellpolymorphie. Große Vakuolenbildung innerhalb der Zellmembran, reichliche Mitosenbildung. Mehrere Schnitte durch beide Ovarien ergeben keinen Anhaltspunkt für Metastasenbildung des Chorionepithelioms. 19 Tage nach der Operation prophylaktische Röntgennachbestrahlung vom 20. 7. 36 bis 7. 8 36 in 14 Sitzungen. Ein vorderes, ein hinteres und ein Seitenfeld. In jeder Sitzung je ein Feld 10 mal 10, Abstand 40 cm. Dosierung von anfangs 600 r auf 200 r, Dauer der Bestrahlung von zunächst 29 Min. auf 9 Min.

Entlassung: 7. 8. 36.

Verlauf: Nachuntersuchung etwa einen Monat nach der letzten Röntgenbestrahlung ergibt: Gut abgeschlossener Vaginaltrichter sichelförmige glatte Scheidenabschlußnarbe. In beiden Parametrien straffe Narbenveränderungen. Keinerlei Anhaltspunkt für Rezidiv. Am 12. 12. 36 gibt Pat. an, daß sie zeitweise Stechen auf der Lunge besonders links habe. Perkutorisch und auskultatorisch kein krankhafter Befund zu erheben. Am 20. 3. 37 unveränderter Genitalbefund, Gewichtszunahme und gutes Allgemeinbefinden. Am 18. 6. 37 seit 3 Wochen starker Hustenreiz, Stechen

beim Atmen. Gewichtsabnahme. Über der ganzen Lunge deutliches Bronchialatmen. Röntgenaufnahme der Lunge: Im Bereich der linken Lunge 3 Metastasen.

Wiederaufnahme: 22. 6. 37.

Gyn. Bef: Laparotomienarbe gut geheilt. Scheidenabschluß vollkommen glatt. Im Beckenbindegewebe lediglich Narbengewebe, nicht das Geringste von Rezidiv nachweisbar. Ascheim-Zondek-Reaktion positiv.

Therapie: Röntgenbestrahlung der linken Lunge. Oberes, vorderes und hinteres Feld. Vom 22. 6. 37 bis 25. 6. 37 täglich je ein Feld zu 230 r, 8 mal 10,60 Min.

Am 25. 6. 37 verläßt die Patientin heimlich die Klinik.

Am 11. 9. 37 laut Nachricht gestorben.

Fall 6. 27 Jahre alt.

Inoperables, progredientes malignes Chorionepitheliom mit parametraner Ausbreitung und Lungenmetastasen kommt einen Monat nach Behandlungsbeginn mit Röntgen- und Radiumbestrahlung zum Exitus.

Aufnahme: 7. 4. 37.

Anamnese: Kein Partus. Am 31. 12. 36 ein Abortus (mens 4). Die Frucht wurde nach Berlin gesandt, es soll an ihr eine Wucherung festgestellt worden sein. Wegen fortdauernder Blutungen nach 10 Tagen Abrasio. Am 22. 2. 37 plötzlich ziehende, stechende Schmerzen im Unterleib. Darauf am 25. 2. 37 Probelaparotomie: man fand rechts einen intraligamentär sich entwickelnden Tumor, der bereits auf den Uterus und die rechten Parametrien infiltrierend übergriff, sodaß auch der rechte Ureter schon ganz vermauert schien. Inoperabilität. Bei dem damaligen Krankenlager Auftreten einer Pneumonie mit blutigem Auswurf. Jetzt klagt Patientin über Stechen am Damm und Scheide, Brennen beim Wasserlassen. Gewichtsabnahme. Fluor und rostbraunes blutiges Sputum.

Befund: Schlechter Allgemeinzustand, Anämie. Lebergegend druckempfindlich. Harn: Albumen pos. Aschheim Zondek Reaktion dreifach positiv.

Gyn. Bef: Portio nicht aufzufinden. Scheidenschleimhaut von mehreren Tumorgebilden besonders von rechts her vorgebückelt. Man fühlt rechts vorn eine hühnereigroße Verwölbung, die im Spiegelbild eine bläuliche Farbe aufweist. Auch rechts hinten unter der Vagina und unter dem Blasenhals tastet man unregelmäßig gestaltete Tumormassen, die in parametrane Tumorgebilde übergehen, so daß das Ganze verhältnismäßig ungewöhnlich ist. Auch retrovaginal ähnliche teigigfeste Massen.

Diagnose: Chorionepitheliom progrediens inoperabile.

Hist. Bef: Abrasiomaterial aus dem Uterus ergibt Chorionepitheliom die Zellen weisen reichlich Atypien auf.

Cystoskopie: Ganz enorme Verziehung der Blase, bes. eine sehr starke Vorwölbung des Blasenbodens durch den dahinter liegenden Tumor.

Röntgenaufnahme der Lunge: Metastasen im linken Unterlappen.

Therapie: Am 9. 4. 37 zunächst Versuch vaginaler Radiumbestrahlung. Es gelingt aber nicht, die Portio aufzufinden und beim Versuch, die rechte Scheidenwand noch oberhalb des Tumorbereichs anzuhaken, reißt die Kugelzange aus und es ergießt sich in rhythmischer Pulsation hellrotes Blut. Die arterielle Blutung nur sehr schwer zu stillen, etwa 400 ccm Blutverlust. Rektale Traubenzuckertropfinfusion und anschließend Bluttransfusion von 350 ccm. Ab 12. 4. 37 Röntgenbestrahlung in 5 Feldern

Vorderes, hinteres Feld und Vulvafeld 8 mal 10, rechtes und linkes Seitenfeld 10 mal 15, Abstand 40 cm. täglich je ein Feld zu 800 r. Am 19. 4. 37 werden 4050 mgelh Radium für 30 Std. eingelegt. Am 27. 4. 37 mittags plötzlich starke arterielle Blutung an der Scheide. Da die Blutung durch Tamponade nicht gestillt werden kann, Anlegen einer Aortenkompression. Nach 2 Std. Entfernung, Blutung steht. Am 28. 4 37 beginnt Röntgenbestrahlung der linken Lunge, bis zum 5. 5. 37 fünf Bestrahlungen von 200 r. abwechselnd auf ein Lungenfeld und ein Abdomenfeld. Am 5. 5. 37 Abbrechen der Röntgenbehandlung wegen Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Sinken des Hb. auf 25%. Verlauf: Mäßige Temperatur und Pulserhöhung, stark ausgeblutete Patientin. Befinden ernst. Zweimalige Bluttransfusion. Am 12. 5. 37 kommt Patientin plötzlich infolge Kreislaufschwäche und Lungenödem zum Exitus.

Obduktion: am 13. 5. 37. Uterus ganz leer, vollkommen normal zurückgebildet. Chorionepitheliom der Portio mit Übergreifen auf das hintere parametrane Gewebe. Ausgedehnte Nekrosen der Scheide, Zustand nach Radiumbehandlung. Walnußgroße Metastasen im linken Lungenlappen. Über beiden Lungen disseminierte Aussaat von Chorionepitheliommetastasen, dicht unterhalb der Pleura gelegen. Beginnende Metastasen in der Leber. Hochgradige Anämie aller Organe.

Von den vorliegenden 6 Fällen von malignem Chorionepitheliom, die an der Münchener Universitäts-Frauenklinik unter der Zeit der Direktion Albert Döderlein behandelt wurden, ist nur eine Frau der kombinierten Behandlung (Operation und Nachbestrahlung) zugeführt worden. Während alle anderen 5 Fälle ausschließlich der Strahlentherapie unterzogen wurden und zwar wurden jedesmal neben Mesothorium vorwiegend Röntgenstrahlen verwandt.

Von den 5 rein strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen sind noch 3 am Leben und bis heute rezidivfrei geblieben. Der älteste nachbeobachtete Fall liegt neun Jahre, der jüngste 6 Jahre nach Abschluß der Strahlenbehandlung zurück, also alle nach Hitschmann als Dauerheilung zu betrachten. Von den beiden ungünstig verlaufenen Fällen ist die eine Patientin 3 Wochen nach Bestrahlungsbeginn an Lungenmetastasen, die übrigens keine Röntgenbestrahlung erhielten, gestorben. Der intrauterine Tumor war nur zweimal einer Röntgenbestrahlung ausgesetzt worden (Dosis nicht mehr zu ermitteln) und andererseits konnte wohl die lokale Radiumbehandlung bei dem intramural sitzenden Chorionepitheliom und der geringen Reichweite des Radiums nicht zur vollen Wirkung gebracht werden. In diesem Fall ist die Dissemination der Geschwulstzellen zwar sicher erst nach der Behandlung eingetreten, ob aber die intrauterine Radiumeinlage als auslösender Faktor für die arteficielle Metastasierung verantwortlich gemacht werden kann, ist fraglich, da die Patientin bereits

vor der Radiumbestrahlung Stechen auf der Lunge verspürt hat, obwohl der klinische (Husten und blutiger Auswurf) und röntgenologische Nachweis erst später erbracht wurde.

Bei dem anderen ad Exitum gekommenen Fall handelt es sich bereits bei Beginn der Strahlenbehandlung um ein völlig inoperables progredientes Chorionepitheliom mit Metastasen in Parametrien und Lunge, also ein von vornherein so gut wie aussichtsloser Fall. Der Sektionsbericht läßt übrigens erkennen, daß die Strahlenbehandlung nicht ganz spurlos vorübergegangen ist, der Uterus zeigte sich bei der Obduktion leer und vollkommen normal zurückgebildet.

Die Frau, bei der zuerst die Radikaloperation ausgeführt und dann eine prophylaktische Nachbestrahlung des Beckens angeschlossen wurde, ist ihren Lungenmetastasen erlegen. Ob diese durch die sofort eingesetzte Röntgenbestrahlung hätten ausgeheilt werden können, ist nicht sicher zu beantworten, da die Patientin, nachdem sie erst 4 pulmonale Bestrahlungen erhalten hatte, heimlich die Klinik verließ.

Die Heilungsziffer des Gesamtmaterials ist demnach gleich der Motalitätsziffer. Dieses im ganzen recht unbefriedigende Ergebnis hat allerdings nur bedingten Wert, da es an einem sehr kleinen Material gewonnen ist. Betrachtet man aber die Gruppe der ausschließlich bestrahlten Chorionepitheliome unter Abzug des völlig ungünstigen inoperablen Falls mit ausgedehnten Metastasen, so erkennt man im Vergleich zu den oben angeführten operativen Heilungsstatistiken, daß die Strahlentherapie sich durchaus der Operation gegenüber behaupten kann.

Zusammenfassung.

Meine Aufgabe war, die Bedeutung der Strahlenbehandlung des Chorionepithelioms an Hand von Berichten aus der Literatur und an Hand von Beobachtungen an der Universitätsfrauenklinik München zu zeigen.

Zunächst mußte ich deshalb auf das pathologisch-anatomische, biologische und klinische Verhalten der Geschwulst eingehen. Ein Überblick über die Wandlungen der Histogenese des Chorionepithelioms zeigt die Schwierigkeit, die die richtige Deutung des Tumors machte.

Es folgt dann eine Übersicht über die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen und Ansichten über die Behandlung des Chorionepithelioms. Es stehen sich hier die Leistungen der Operation und der Strahlenbehandlung gegenüber und zusammenfassend läßt sich sagen, daß die ausschließliche Strahlentherapie neben der Operation durchaus ihre Berechtigung hat.

Schließlich konnte ich an 4 Bestrahlungserfolgen der Münchener Universitäts-Frauenklinik die Leistungsfähigkeit der Röntgentherapie beim Chorionepitheliom nachweisen.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. Voltz für die freundliche Überlassung der Arbeit und deren liebenswürdige Förderung herzlich danken.

Literatur.

Aschoff: Arch. f. Gyn. 1893 S. 511.

Borst: Lehre von den Geschwülsten,

Borst, Döderlein, Gostimirovic: Münchn. Med. Wochenschr. 1932, Nr. 1.

Davis und Brunschwig: Zbtl. f. Gyn. 1937 Nr. 32.

Eymer: Zur Behandlung des Chorionepithelioms. Strahlenther. 1932 Nr. 44.

Frankl: Chorionepitheliom. Zweifel-Payr., Klinik der bösartigen Geschwülste Bd. 3.

von Franqué: Zeitschr. f. Geb. und Gyn. 1903 Bd. 49.

Gál: Radiumtherapie eines Chorionepithelioms der Vagina, Orv. Hetil. (Ung) 1931 Über einen durch Radium geheilten Fall von Chorionepitheliom Strahlenther. 1933 Nr. 47.

Gottschalk: Das Sarkom der Chorionzotten Arch. f. Gyn. 1894.

Gustafsson: Monatsschr. f. Geb. 49 S. 75.

Hinselmann: Ätiologie, Symptomatologie und Diagnostik des Chorionepithelioms Veit-Stoeckel Bd. 6, 1.

Hitschmann und Christofoletti: Wiener klin. Wochenschr. 1911.

Hofmeier: Handbuch der Frauenkrankheiten.

Hörrmann Chorionepitheliom und Strahlentherapie Ztbl. f. Gyn. 1914 S. 1128.

Jung: Ztbl. f. Gyn. 1914 S. 1396.

Krönig: Deutsche Med. Wochenschrift 1914.

Kruglikowa: Zur Stranlenbehandlung des Chorionepithelioms, Röntgenpraxis 1932 S. 976.

Mackenrodt: Ztbl. f. Gyn. 1918 S. 626

Marchand: Deziduale Geschwülste, Monatsschr. f. Geb. und Gyn. 1895.

— Über das maligne Chorionepitheliom Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1898 Bd. 39.

Meyer, Robert: Die Pathologie der Mola Hydatiformis und des Chorionepithelioma malignum Veit-Stöckel, Bd. 6, 1.

— Zur Kenntnis der benignen Chorionepithelialen Zellinvasion Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1906.

Naujoks: Heilung eines Chorionepithelioma malignum durch Röntgenstrahlen Monatsschr. f. Geb. und Gyn. 1922 S. 189.

Nevinny: Arch. f. Gyn. 136 S. 229.

Pankow: Die Therapie des Uteruscarcinoms und des Chorionepithelioms, Veit-Stöckel, Bd. 6,2.

Polano: Zeitschr. f. Geb. 75 S. 149.

Schauta: Ztbl. f. Gyn. 1914 S. 963.

Schmidt: Die Erfolge der Strahlentherapie an der Bonner Frauenklinik, Strahlenther. 1921 S. 125.

Schmorl: Ztbl. f. Gyn. 1905 S. 129.

Spitzer: Verhalten und klinische Bedeutung der gonadotropen Hypophysen-lappenhormone beim Chorionepitheliom nach Strahlenbehandlung Zeitschr. f. Gyn. 1935 Nr. 15.

Stöckel: Zeitschr. f. Geb. und Gyn. Bd. 92.

Sunde: Chorionepithelioma malignum Deutsch. Med. Wochenschr. 1920 Nr. 35.

von Szathmary: Die Bedeutung des Alters und der Strahlenbehandlung in der Therapie des Chorionepithelioms Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1930 S. 444.

Turolt: Zeitschr. f. Gyn. 1924.

Veit: Das maligne Chorionepitheliom Handb. d. Gyn. Bd. 3.

Walthard: Zeitschr. f. Geburtshilfe 59, S. 443.

Wintz: Die Strahlenbehandlung des Chorionepithelioma malignums Münch. Med. Wochenschr. 1931, Nr. 19.

— Strahlenther. des Chorionepithelioma malignum Veit-Stöckel, Bd. 4, 2.

Lebenslauf.

Am 2. September 1912 wurde ich in Berlin geboren. Nach Besuch der realgymnasialen Studienanstalt in Landsberg a. d. Warthe erhielt ich Ostern 1931 das Zeugnis der Reife.

Das medizinische Studium begann ich im Sommersemester 1931 an der Universität Innsbruck. Vom 3. Semester an studierte ich in Königsberg, wo ich im Sommersemester 1933 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich in Freiburg und nach Beendigung des Studiums an der Universität München, bestand ich hier im Dezember 1936 das medizinische Staatsexamen.

Ilse Starsetzki.